

Title	Disuse muscle atrophy exacerbates motor neuronal degeneration caudal to the site of spinal cord injury
Author(s)	大西, 諭一郎
Citation	
Issue Date	
oaire:version	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/58919">https://hdl.handle.net/11094/58919</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> 大阪大学の博士論文について <a href="#">こちら</a> をご参照ください。

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

【78】	
氏 名	大 <sup>おお</sup> 西 <sup>にし</sup> 諭 <sup>ゆう</sup> 一 <sup>いち</sup> 郎 <sup>ろう</sup>
博士の専攻分野の名称	博 士（医学）
学 位 記 番 号	第 2 5 1 2 4 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 24 年 3 月 22 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第1項該当 医学系研究科外科系臨床医学専攻
学 位 論 文 名	Disuse muscle atrophy exacerbates motor neuronal degeneration caudal to the site of spinal cord injury (廃用性筋萎縮は脊髄損傷尾側での運動ニューロン変性を増悪させる)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 吉峰 俊樹 (副査) 教 授 吉川 秀樹 教 授 望月 秀樹

論 文 内 容 の 要 旨

[ 目 的 ]

近年の神経再生のメカニズムの解明に伴い、脊髄損傷に対する再生医療が考えられるようになってきた。脊髄損傷は損傷の時期により病態が異なり、慢性期には軸索の損傷のほか、損傷尾側の運動ニューロンの変性や麻痺筋の萎縮がもたらされており、これらが機能的回復を阻害する要因となりうることが考えられる。また筋組織から運動ニューロンに神経栄養因子類が逆行性に輸送され、萎縮筋では神経栄養因子を含めたタンパク質の分解が亢進している。これより、廃用性筋萎縮は神経栄養因子の減少をきたし、運動ニューロンの変性を加速することが考えられるが、その実際についてはいまだ不明である。本研究では脊髄損傷後の廃用性筋萎縮が損傷尾側部運動ニューロンの変性に及ぼす影響を検討する。

〔 方法ならびに成績 〕

#### 【方法】

SDラット（雄、6週令）脊髓損傷モデルと廃用性筋萎縮モデルを作成した。脊髓損傷モデルは椎弓切除後、NY impactorを使用して第7/8胸椎レベルに挫滅損傷（ロッド重量：10g、落下高：7.5cm）を作成した。廃用性筋萎縮モデルは膝関節と足関節をアルミニウムプレートとギプスで固定した。実験群は椎弓切除群（n=10）、椎弓切除＋廃用性筋萎縮群（n=11）、椎弓切除＋脊髓損傷群（n=12）、椎弓切除＋脊髓損傷＋廃用性筋萎縮群（n=12）に振り分けた。ラットの後肢運動機能の評価はBBB scale scoreにて行った。損傷3週間後にソムノペンチルを腹腔内投与し、深麻酔下、腓腹筋の採取を行い、バラホルムアルデヒド灌流固定後の胸腰髄を採取し、以下の検討を行った。腓腹筋湿重量の測定、腓腹筋中と第4/5腰髄中の神経栄養因子（BDNFとGDNF）の定量、脊髓前角細胞の形態の観察、運動ニューロン数の計測、運動ニューロンの微細構造の観察と粗面小胞体数の計測。

#### 【成績】

脊髓損傷群のBBB scale scoreは損傷1週後で $0.3 \pm 0.48$ 点、損傷3週後で $4.9 \pm 0.56$ 点であった。椎弓切除群のBBB scale scoreは損傷1、3週後ともに21点であった。椎弓切除＋廃用性筋萎縮群と椎弓切除＋脊髓損傷群はそれぞれ単独で腓腹筋重量の減少を認めた。椎弓切除＋脊髓損傷群に廃用性筋萎縮が加わると腓腹筋重量はさらに減少した。筋中BDNFタンパク量は群間に有意差を認めなかった。筋中GDNFタンパク量は椎弓切除＋廃用性筋萎縮群と椎弓切除＋脊髓損傷群で減少を認め、椎弓切除＋脊髓損傷群に廃用性筋萎縮が加わるとさらに減少した。脊椎弓切除＋脊髓損傷群は損傷尾側部の運動ニューロンが減少し、廃用性筋萎縮が加わるによりさらに減少したが、椎弓切除のみの場合は廃用性筋萎縮がもたらされても運動ニューロン数は減少しなかった。変性運動ニューロンは粗面小胞体の減少かつ分節化しており、粗面小胞体周囲にリボソームの凝集を認めた。

〔 総括 〕

廃用性筋萎縮が脊髓

運動ニューロンの生存に及ぼす影響は、健康脊髓と損傷脊髓で異なることが明らかになった。廃用性筋萎縮は損傷部尾側の運動神経変性を増悪させた

### 論文審査の結果の要旨

脊髓損傷は損傷の時期により病態が異なり、慢性期には軸索の損傷のほか、損傷尾側の運動ニューロンの変性や麻痺筋の萎縮がもたらされており、これらが機能的回復を阻害する要因となりうることが考えられる。本研究では脊髓損傷後の廃用性筋萎縮が損傷尾側部運動ニューロンの変性に及ぼす影響を検討した。SDラット（雄、6週令）を胸椎椎弓切除群と胸椎椎弓切除＋廃用性筋萎縮群、胸椎椎弓切除＋胸髄損傷群、胸椎椎弓切除＋胸髄損傷＋廃用性筋萎縮群に振り分けた。

胸椎椎弓切除＋胸髄損傷群では腰髄運動ニューロンが減少し、廃用性筋萎縮が加わるによりさらに減少したが、胸椎椎弓切除のみの場合は廃用性筋萎縮がもたらされても腰髄運動ニューロン数は減少しなかった。変性運動ニューロンは、粗面小胞体の減少、分節化とリボソームの凝集を認めた。本論文では、廃用性筋萎縮は損傷脊髓において損傷尾側の運動ニューロンの変性を増悪させることと、廃用性筋萎縮が脊髓運動ニューロンの生存に及ぼす影響が、健康脊髓と損傷脊髓で異なることを初めて明らかにした。この研究の価値を考慮し、本論文は博士（医学）の学位授与に値する。